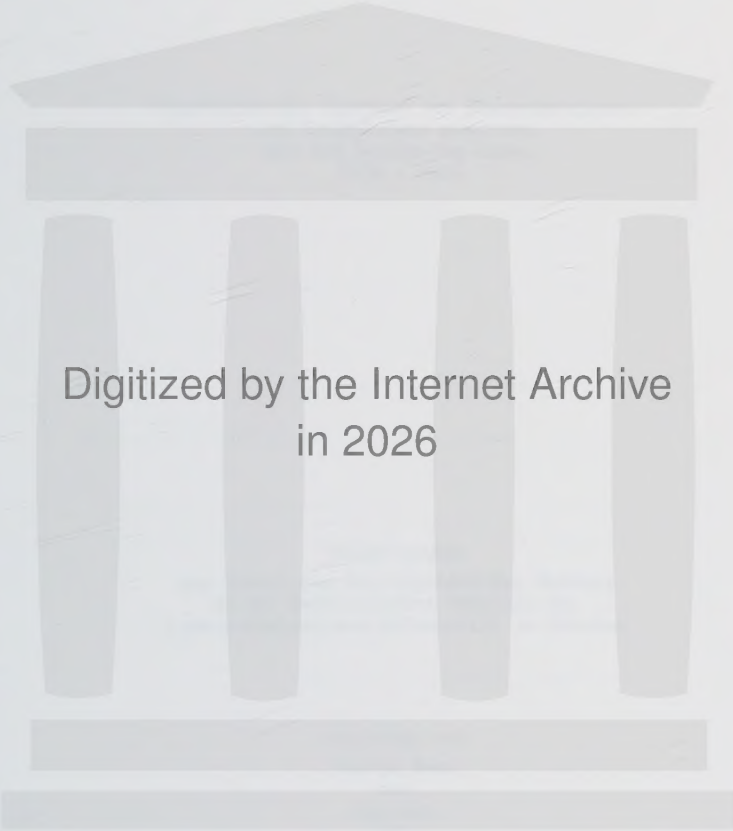


**Ergebnisse der Therapie
von Blasenkarzinomen
und Condylomata acuminata
mit dem Neodym-Yag-Laser
1978-1984**

Annette Beer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0026

Aus der Urologischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. E. Schmiedt

Ergebnisse der Therapie von Blasenkarzinomen
und Condylomata acuminata
mit dem Neodym-Yag-Laser
1978 - 1984

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anette Beer

aus

München

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Staehler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Schmiedt

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Beer

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.10.1986

Für

Maximiliane, Stephanie und Sebastian

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	<u>Seite</u>
A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Material und Methode</u>	4
I. <u>Lasertherapie</u>	4
1. Grundlagen der Laseranwendung unter besonderer Berücksichtigung des ND-Yag-Lasers	4
a) historische Entwicklung	4
b) biophysikalische Grundlagen	5
c) Vorteile und Nachteile für die klinisch-urologische Anwendung	8
2. Klinische Anwendung des ND-Yag-Lasers in der Urologie	10
a) Laserinstrumente	10
b) operatives Vorgehen	11
II. <u>Studienkriterien</u>	13
1. Datenerhebung	13
2. Sichtungs- und Auswahlkriterien	14
a) Dokumentation der Therapie von	14

Blasenkarzinomen

- Tumorstaging
- Tumorigradung
- Lokalisationsbeurteilung

b) Dokumentation der Therapie 16

von Condylomata acuminata

- Dokumentation der Nachbehandlung

3. Definition der Rezidivrate 17

a) Definition der Gesamtrezidivrate 17

b) Definition der Lokalrezidivrate 17

4. Ermittlung der Komplikationsrate 18

a) perioperative Komplikationsrate 18

b) Spätkomplikationsrate 18

III. Patientengut 19

1. Blasenkarzinome 19

a) Alters- und Geschlechtsverteilung 19

b) Behandlungsform und Einteilung 20

der Gruppen

2. Condylomata acuminata 21

a) Behandlungsformen 21

b) Altersverteilung 22

C. <u>Ergebnisse</u>	23
I. <u>Therapieergebnisse beim Blasenkarzinom</u>	23
1. Rezidivverhalten bei Erstkarzinomen	23
a) Rezidivrate in Abhängigkeit vom Tumorstaging und -grading	23
b) Rezidivrate in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum	25
c) Nachbehandlungsverfahren und Tumormortalität	27
2. Rezidivverhalten bei rezidierten Karzinomen	29
a) Rezidivrate in Abhängigkeit vom Tumorstaging und -grading	29
b) Rezidivrate in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum	31
c) Nachbehandlungsverfahren und Tumor- mortalität	32
3. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	36
4. Nebenwirkungsrate	37
II. <u>Therapieergebnisse bei Condylomata acuminata</u>	40
1. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation	40

2. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der krankheitsspezifischen Anamnese	41
3. Nebenwirkungsraten	42
D. <u>Diskussion</u>	44
I. <u>Methodische Grenzen der Studie</u>	44
1. Limitierung durch das Patientengut	44
2. Limitierung durch die Studienkriterien	46
II. <u>Klinische Wertigkeit des ND-Yag-Lasers für die Behandlung von Blasenkarzinomen</u>	47
1. Nebenwirkungen	47
2. Rezidivverhalten	48
3. Klinische Konsequenzen	51
III. <u>Der Stellenwert des ND-Yag-Lasers in der Behandlung von Condylomata acuminata</u>	53
E. <u>Zusammenfassung</u>	56
F. <u>Literaturverzeichnis</u>	58
G. <u>Anhang</u>	68

A. Einleitung:

=====

**"Was das Pharmakon nicht heilt, heilt das Eisen;
was das Eisen nicht heilt, heilt das Feuer; was das Feuer
nicht heilt, ist als unheilbar zu betrachten."**

Hippokrates (460-377 v.Chr.)

Dieser Lehrsatz von Hippokrates wird gerne in Zusammenhang mit dem Einsatz von Lasern in der modernen Tumorthherapie zitiert. Sicherlich ist der Stellenwert des Lasers (Feuer) im Vergleich zur operativen Tumorthherapie (Eisen) und der modernen Chemotherapie (Pharmakon) nicht direkt aus dem historischen Zitat zu übernehmen. Nach wenigen Jahren breiterer klinischer Anwendung ordnet man jedoch dem Laser einen festen Stellenwert in der onkologischen Therapie zu (9, 49, 53, 59). Auch in der transluminären Angioplastie (1, 15) und der Therapie benigner Erkrankungen wie Stenosen (6, 58), Steinen (71) und Gastrointestinalblutungen (35, 73) werden Laser mit Erfolg eingesetzt.

Die moderne Medizin stellt alternative Therapieverfahren zur Verfügung, deren vergleichende Wertung oftmals große Probleme aufwirft. Einerseits besteht die Forderung nach

lokaler Radikalität, andererseits muß insbesondere die Nebenwirkungsrate individuell kritisch in Erwägung gezogen werden.

Vor allem im Bereich der ableitenden Harnwege treten die Überlegungen bezüglich der Nebenwirkungen einer bestimmten Therapieform und der sich daraus ergebenden Lebensqualität stark in den Vordergrund. Eine frühzeitige radikale Tumorentfernung geht z.B. beim Blasenkarzinom mit einer suprapubeszenten Harnableitung einher, was im Regelfall mit starken psychischen und somatischen Belastungen für den Patienten verbunden ist. Die Chirurgie des äußeren Genitales wirkt bei den oftmals jungen Patienten mit Condylostoma acuminata große kosmetische und funktionelle Probleme auf. Neben dem Ziel der optimalen Tumorerstörung hat daher bei der Therapie von Erkrankungen im Bereich der ableitenden Harnwege der Versuch der Organ- und Funktionserhaltung stärker in den Vordergrund zu treten als dies z.B. für den Abdominalbereich gilt.

Auf dem Boden dieser therapeutischen Überlegungen wurde mit der technischen Verwirklichung des Laserprinzips und der Optimierung der endoskopischen Anwendbarkeit eine interessante Alternative in der Behandlung von Blasentumoren und Erkrankungen des äußeren Genitales geschaffen (12, 13, 42).

Seit 1978 konnte in der Urologischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität mit zunehmender Häufigkeit der ND-Yag-Laser in der Behandlung von Blasenkarzinomen und Condylomata acuminata eingesetzt werden. Anhand einer retrospektiven Analyse soll die vorliegende Arbeit, 7 Jahre nach Einführung dieser Therapieform, eine kritische Wertung der Ergebnisse in Aussicht stellen.

B. Material und Methode

=====

I. Lasertherapie

1. Grundlagen der Laseranwendung unter besonderer besonderer Berücksichtigung des ND-Yag-Lasers

a) historische Entwicklung

Das Wort LASER steht als Acronym für "Light amplification by stimulated emission of radiation". Die Entdeckung dieses physikalischen Prinzips beruht auf der im 18. Jahrhundert beschriebenen optischen Resonanz und der im Jahre 1900 von Planck beschriebenen Quantentheorie. Das Konzept der "stimulated emission" wurde erstmals von Einstein beschrieben und ermöglichte 1950 Schawlow und Townes wie auch Prokhorov und Basov, die Entwicklung eines **M a s e r** (Microwave amplification by stimulated emission of radiation) (10). 1960 berichtete Maiman seine erste Beobachtung über "stimulated emission" von Energie aus dem sichtbaren Teil des elektromagnetischen Spektrums, dem "**L a s e r**" (34). Wenige Jahre nach Entdeckung des Prinzips wurde die technische Realisierung rasch optimiert, wodurch auf Basis des Laserprinzips revolutionäre Veränderungen in technischen Produktionsverfahren, Datenverarbeitungsanlagen und auch in Rüstungsgebieten erreicht

wurden. Erste medizinische Anwendungen auf dem urologischen Sektor wurden 1966 von Parsons im Tierexperiment durchgeführt.

b) biophysikalische Grundlagen

Laserlicht ist auf Grund der speziellen Art seiner Entstehung durch Monochromasie, Kohärenz und hohe Strahlungsdichte charakterisiert, wodurch es sich von allen natürlichen und künstlichen Lichtquellen unterscheidet. Keine andere Lichtquelle ist so variabel in ihrer Anwendung, kein anderes Licht läßt sich so scharf bündeln, mit keiner anderen Lichtquelle sind derart hohe Leistungsdichten auf eine winzige Stelle konzentrierbar wie mit dem Laser. Je nach Art des Laser-Mediums entsteht verschiedenes Laserlicht, das sich sowohl in seinen physikalischen als auch biophysikalischen Eigenschaften von anderen Lasern unterscheidet. Dies ist von besonderer Bedeutung, da sich dadurch, trotz gleichbleibender Grundeigenschaften des Laserlichtes, eine Variationsbreite der Anwendungsmöglichkeiten in Technik und Medizin ergibt, deren Bedeutung und Nutzung bis heute nicht absehbar ist.

Da die Wellenlänge der emittierten Strahlung eng mit atomaren Prozessen verknüpft ist, stehen verschiedene Laserlichtqualitäten durch Verwendung unterschiedlicher chemischer Elemente und Verbindungen wie z.B. Argon, Helium-

Neon, CO₂ oder auch ND-Yag zur Verfügung. Je nach Aggregationszustand des Laser-Mediums werden Gas-, Festkörper- oder Flüssigkeitslaser unterschieden.

Als Feststofflaser, bei dem die dreiwertigen Neodymium-Ionen in Yttrium-Aluminium-Granat eingebettet sind, wird der ND-YAG-Laser durch eine Hochleistungsbogenlampe betrieben. Spezielle Quarzglasfasern als flexible Lichtleiter ermöglichen neben der offenen auch die endoskopische Anwendung ohne große Modifikation der urologischen Operationsendoskope (42, 65). Die biophysikalischen Eigenschaften sind bestimmt durch die charakteristische Wellenlänge von 1.064 nm, die im nahen Infrarotbereich liegt. Für Licht dieser Wellenlänge ist die Transmission im Wasser sehr hoch, was eine endoskopische Anwendung im Hohlorgan Blase erleichtert (62, 66).

Auch im Gewebe ist die Absorption vergleichsweise gering, woraus bei homogener Verteilung der Strahlen ein tiefreichender Wärmeeffekt mit nur geringer Zerstörung der Geweboberfläche resultiert. Bei einem Absorptionskoeffizienten von $\mu = 4 \text{ cm}^{-1}$ für oxygeniertes Blut wird somit in einer Tiefe von 2,5 mm die Leistung der eindringenden Strahlung des ND-YAG-Lasers durch Absorption auf 37 % gemindert (17, 22). Die Streuung durch Reflexion, Brechung und Beugung des Laser-Lichts im Gewebe ermöglicht seine

biologische Wirkung.

Als gewebsschädigender Mechanismus wird eine thermische Denaturierung des Gewebes diskutiert (28, 66, 74). Nach Erreichen des Temperaturbereichs von 60° - 100° C werden histologisch 3 Schädigungszonen nachgewiesen. Zentral kommt es zu einer primären Nekrose, deren Ausmaß abhängig von der eingesetzten Laserenergie ist (19, 20). Durch sekundäre hämorrhagische Infarzierung wird im Umgebungsbereich der zentralen Koagulationsnekrose eine zweite geschädigte Zellschicht gefunden, die sekundär nekrotisiert und abgebaut wird. Im Umgebungsbereich dieser Schicht wird nach Laserung eine Schwellung beobachtet (39, 45).

Neben der morphologisch nachgewiesenen Schädigung ist auch die Beeinträchtigung der Zellphysiologie zu diskutieren. So werden viele Enzyme im Temperaturbereich von 40° - 50° C inaktiviert, d.h. daß eine entscheidende Störung der Zellphysiologie auch im Bereich der beiden Randzonen auftreten muß. Wie experimentell belegt, können durch Laserstrahlen Photonen freigesetzt werden, die eventuell zu Chromosomenschädigungen und genetischen Beeinträchtigungen des Zellkernes führen (7).

Morphologisch und funktionell nachweisbar wird durch die diskutierten Mechanismen ein Verschuß der abführenden Lymphbahnen und der kleinen Gefäße erreicht (29, 46),

wodurch die Gefahr der intraoperativen Tumorzellverschleppung auf ein Minimum reduziert werden sollte.

Als Folge der Denaturierung der Biomoleküle werden auch makroskopisch einige Effekte sichtbar: Die Gewebsoberfläche bekommt ein grauweißes Aussehen, das auf die Zunahme der optischen Streuung zurückzuführen ist (64). Während einer lokalen Koagulation wird das umgebende Gewebe in Richtung zum Nekrosezentrum gestreckt. Parallel zur Oberfläche schrumpft die Nekrose zusammen und wächst als Anhebung aus der Oberfläche heraus (10). Die Nekrose ist gegenüber dem umliegenden noch intakten Gewebe scharf begrenzt.

c) Vorteile und Nachteile für die klinisch-urologische Anwendung

Auf der Basis der kurz umrissenen biophysikalischen Vorgänge leiten sich für die Anwendung des Neodym-Yag-Lasers in der urologischen Therapie abschließend folgende klinisch relevante Vor- und Nachteile ab:

- Vorteile:
1. Berührungsfreie Operationstechnik mit sofortigem Verschluß der Blut- und Lymphbahnen
 2. Konsekutive Minimierung der intraoperativen Tumorzellverschleppung

3. Exzellente optische Operationskonditionen
4. Reduktion des Anästhetikabedarfs bei minimaler Schmerzempfindung
5. Keine Gefahr einer Blasenwandperforation
6. Einfache Handhabung, wobei nahezu die gesamte Blasenwand gut erreichbar ist
7. Mögliche Immunmodulation nach Antikörperstimulation durch Antigenexpression der irreversibel geschädigten Tumorzelle (20)

Den geschilderten Vorteilen stehen folgende Nachteile gegenüber:

1. Hohe Anschaffungskosten
2. Der Operateur kann die Tiefe der Nekrose nicht erkennen und muß sich so auf Erfahrungswerte verlassen
3. Mögliche Schädigung des umgebenden Gewebes
4. Für größere Tumoren ist eine alleinige Laseranwendung unzureichend (Kombination mit operativen Therapieverfahren erforderlich)
5. Da es im Rahmen des Heilungsprozesses zu einer Endothelsprossung kommt, können verbliebene Tumornester in der Tiefe erst verspätet erkannt werden (56)

Von den zahlreichen Experimenten und Versuchen, Laser für die Urologie nutzbar zu machen, blieb letztlich die offene und endoskopische Neodym-Yag-Laseranwendung zur Zerstörung von tumorösem Gewebe. Die klinische Anwendung zur Therapie von Blasenkarzinomen erfolgte erstmals in der Urologischen Klinik der LMU (Direktor: Prof.Dr.E. Schmiedt) unter der Leitung von Hofstetter und Staehler (66). Andere Versuche, wie das Schneiden mit dem CO₂-Laser oder die Blutstillung mit dem Neodym-Yag-Laser brachten klinisch keine erkennbaren Vorteile gegenüber den konventionellen Methoden. Um

die Behandlung von Harnröhrenstrikturen und Blasenauflösungen mit dem Neodym-Yag-Laser ist es ebenfalls ruhig geworden. Lediglich der Argon-Laser soll bei dieser Indikation erfolgreich sein. Warum letzten Endes zur Zeit nur der Neodym-Yag-Laser eine entscheidende klinische Rolle spielt, hängt mit den vorher beschriebenen biophysikalischen Eigenschaften dieses Lasers und der inzwischen in vieler Hinsicht getesteten Leistungsfähigkeit bei der Tumorerstörung zusammen.

2. Klinische Anwendung des ND-YAG-Lasers in der Urologie

a) Laserinstrumente

Als Energiequelle stand ein Serienlaser der Firma Messerschmitt-Bölkow-Blohm mit einer Wellenlänge von 1.064 nm und einer Leistung von 60 Watt zur Verfügung. Für die endoskopische Anwendung an der Harnröhre und in der Blase benutzten wir ein in Zusammenarbeit mit der Firma Storz Tuttlingen speziell entwickeltes Laserendoskop (17, 21, 42). Mit der seit 1978 als Lichtleiter zur Verfügung stehenden hochflexiblen teflonbeschichteten Quarzfaser konnte mit Hilfe eines Albarransystems nahezu jede Stelle der Blase behandelt werden.

Für die externe Laseranwendung wurde ein spezielles Handstück geschaffen, in das die mit einem Schutzmantel umgebene Quarzglasfaser adaptiert wurde (11, 63).

b) operatives Vorgehen

Endoskopische Anwendung

Zur endoskopischen Laserkoagulation wurde der Patient wie bei jedem anderen transurethralen Eingriff in Steinschnittlage gebracht. Unter geeigneten Narkosebedingungen wurde als Spülflüssigkeit in erster Linie Kochsalzlösung verwendet. Die kontinuierliche Spülung hat den großen Vorteil, daß etwaige Koagel, die eine volle Entfaltung der Laserwirkung im bestrahlten Gewebe verhindern könnten, während der Laserung weggespült werden.

Die Wahl des operativen Vorgehens beim Blasenkarzinom hing entscheidend von der Tumorgroße ab. Bei kleineren Tumoren (Grenzwert etwa 5 mm Durchmesser) wurde anfangs häufig eine Lasermonotherapie durchgeführt.

Bei größerer Ausdehnung wurden die Blasentumoren in 2 Sitzungen behandelt, wobei der Tumor in der ersten Sitzung durch eine transurethrale Elektroresektion entfernt wurde. Seit 1981 wurde der Elektroresektion eine zirkuläre Laserbestrahlung der Umgebung vorgeschaltet, um eine optimale Koagulation der Lymphbahnen zu erreichen. 3 - 7 Tage nach transurethraler Resektion wurde dann der Tumorgrund sekundär gelasert, wobei nach Entfernung eventueller Restkoagel

oder Nekrosen die Laserenergie entweder in Einzelschüssen punktförmig oder bei kontinuierlicher Bestrahlung zeilenförmig appliziert wurde (66). Bei Erreichen des optimalen thermischen Wirkungsbereiches von $60^{\circ} - 65^{\circ} \text{C}$ trat eine Weissfärbung mit beginnender Schrumpfung des Gewebes ein und diente als optisches Kriterium zur Therapiekontrolle. Jeder Lasermonotherapie ging eine Biopsie des Tumorrandes zur histologischen Verifizierung voraus. Seit etwa 1984 wurde das zweizeitige Vorgehen mit sekundärer Laserung im Regelfall durch ein, die Liegezeit verkürzendes und damit kostensparendes, einzeitiges Vorgehen mit TUR und anschließender Laserung des Resektionsgrundes ersetzt. Alle Primärbehandlungen wurden mit der Gewinnung einer Blasenspülflüssigkeit zur zytologischen Untersuchung kombiniert.

Condylomata acuminata der Harnröhre wurden endoskopisch mit Lasermonotherapie analog dem Vorgehen bei kleinen Blasenkarzinomen jedoch unter Verzicht auf eine histologische Sicherung behandelt.

Offene Laseranwendung

Die offene Laseranwendung kam unter Berücksichtigung der Laserschutzvorschriften für die Behandlung der Condylomata acuminata am Meatus externus und an der Glans penis in Frage. Bei einer Ausgangsleistung von 20 bis 40 Watt wurde

entsprechend der endoskopischen Anwendungsform der Therapieerfolg durch optische Beurteilung der Nekrose gewertet. Im Regelfall wurde nach Laserung die Nekrosezone mit antibiotikagetränkter Gaze abgedeckt.

II. Studienkriterien

1. Datenerhebung

Alle Daten wurden zwischen November 1984 und September 1985 retrospektiv erhoben. Als Grundlage diente die Dokumentation in den Op-Büchern und die gesammelten Laserprotokolle.

Phase I der Datengewinnung:

Die archivierten Krankenunterlagen erlaubten eine erste Sichtung des Datenmaterials.

Phase II der Datengewinnung:

Bei unvollständigen Angaben in den Krankenunterlagen wurden allen ermittelbaren Patienten ein Anamnesebogen mit folgender Fragestellung zugeschickt:

1. Erkrankungsbeginn
2. Chronologische Auflistung der operativen Eingriffe
3. Angaben zur Rezidivinzidenz und Therapieform
4. Ort und Intervall der Nachuntersuchungen
5. Alternative Nachbehandlungsformen (z.B. Mitomycin oder ähnliches)
6. Angaben über Nebenwirkungen (Dauer, Art der Beschwerden, etc.)

7. Datum und Ort der letzten Nachuntersuchung

Anhand der Krankenunterlagen wurde der Fragebogen ergänzt und ggf. korrigiert.

Eine Anfrage im Einwohnermeldeamt machte es möglich, die Adressenliste zu aktualisieren.

Phase III der Datengewinnung:

Falls bei gemeinsamer Wertung der Klinikunterlagen und Anamnesebögen noch Widersprüche bzw. Unklarheiten auftraten, wurde schriftlich oder telefonisch mit den behandelnden Urologen bzw. Hausärzten Kontakt aufgenommen und die fehlenden Daten nach Möglichkeit ergänzt.

2. Sichtungs- und Auswahlkriterien

Ohne weitere grundsätzliche Ausschlußkriterien wurden alle Patienten mit Condylomata acuminata und urothelialen Tumoren der Blase in die Studie aufgenommen, wenn alle im weiteren ausgeführten Mindestkriterien erfüllt waren.

a) Dokumentation der Therapie von Blasenkarzinomen

- Tumorstaging

Basierend auf Zystoskopie- und Operationsberichten wurde unter Berücksichtigung der histologischen Untersuchungsergebnisse die Tiefenausdehnung des Primärtumors entsprechend der TNM-Klassifikation ermittelt. Bei ausgedehnterem

Tumorbefall stützte sich das Staging des Primärtumors zusätzlich auf sonographische, computertomographische und auf die bei der bimanuellen Untersuchung unter Narkosebedingungen gewonnenen klinischen Angaben. Das Lymphknoten- und Metastasenstaging wurde mit Hilfe der im klinischen Einsatz angewandten Untersuchungsverfahren durchgeführt (Lymphographie, Sonographie, Szintigraphie, Computertomographie, Röntgen-Thorax, etc.).

- Tumorgrading

Die Beurteilung des Malignitätsgrades stützte sich auf die histologische Befundung. In den wenigen Fällen, in denen keine Originalhistologie zu gewinnen war, wurde auf die Befunde der zytologischen Untersuchung der Blasenspülflüssigkeit zurückgegriffen.

- Lokalisationsbeurteilung

Die Trennung zwischen solitären und multiplen Karzinomen wie auch die Lokalisation der Tumoren wurde den Zystoskopie- bzw. Op-Berichten entnommen. Fälle mit retrospektiv nicht eindeutiger lokaler Zuordnung des Rezidives wurden für die Beurteilung der Lokalrezidivrate nicht berücksichtigt.

b) Dokumentation der Therapie von Condylomata acuminata

Analog den Kriterien zur Beurteilung des Blasenkarzinoms wurde die Einteilung der Condylomata acuminata unter Verzicht auf eine histologische Dignitätsbestätigung durchgeführt.

- Dokumentation der Nachbehandlung

Für die Auswertung konnten nur Patienten berücksichtigt werden, bei denen eine regelmäßige urologische Kontrolluntersuchung erfolgte und ein minimaler **Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr** vorlag. Ferner wurden nur Fälle mit suffizient dokumentierten Zystoskopieberichten und **Skopieintervallen** von maximal **6 Monaten** berücksichtigt. Eine Nachbehandlung mit lokaler Instillation von Zytostatika oder eine Immunmodulation mit BCG wurde trotz des möglichen Einflusses auf die Rezidivhäufigkeit nicht als Ausschlusskriterium gewertet.

Entgegen der ursprünglichen Planung konnte keine Nachuntersuchung erfolgen, da abgesehen von den Kapazitätsproblemen der Polikliniken nicht geklärt werden konnte, wer die anfallenden Kosten zu tragen gehabt hätte (Krankenkassen, Urologische Klinik, Patient).

3. Definition der Rezidivrate

a) Definition der Gesamtrezidivrate

Als Rezidiv wurde eine histologisch verifizierte und zystoskopisch dokumentierte Neu-, bzw. Wiedererkrankung definiert.

Das rezidivfreie Intervall, bzw. der gesamte Nachbeobachtungszeitraum wurde bis zum Zeitpunkt der entsprechenden Nachuntersuchung berechnet. Mit Auftreten eines Rezidives wurde die weitere Überwachung bezüglich der allgemeinen Rezidivinzidenz abgebrochen.

War zur Therapie des Rezidivs erneut eine Laserung erforderlich, so nahmen wir den Fall als behandeltes Rezidiv erneut in die Studie auf.

$$\text{Def.: Rezidivinzidenz} = \frac{\text{Zahl der Patienten mit Tumorrez.}}{\text{Zahl der therap. Patienten}}$$

b) Definition der Lokalrezidivrate

Zur Ermittlung der lokalen Rezidivrate wurden nur die potentiell kurativ therapierten Karzinome der Stadien T_1 bis T_{3a} berücksichtigt. Niederdifferenzierte Karzinome dieser Stadien (G_3 , G_4) wurden ausgeschlossen, falls kein Blasenmapping vorgenommen worden war. Multilokuläre Karzi-

nome wurden für die Beurteilung der lokalen Rezidivrate nur herangezogen, wenn alle beschriebenen Tumorerkrankungen auf einen Quadranten beschränkt waren.

Als lokales Rezidiv wurden jede Erkrankung gewertet, bei der in den Operationsberichten ein Neu- bzw. Wiederauftreten der Erkrankung an der Behandlungsstelle beschrieben worden war.

4. Ermittlung der Komplikationsrate

a) Perioperative Komplikationsrate

Als perioperative Komplikationen wurden anhand der stationären Krankenunterlagen und Arztbriefe wie auch unter Einbeziehung von Op-Berichten nur solche Komplikationen gewertet, die eindeutig im Zusammenhang mit dem mit der Laserung verbundenen Eingriff aufgetreten waren.

b) Spätkomplikationsrate

Postoperative Komplikationen entnahmen wir den Angaben der Patienten und den dokumentierten Nachuntersuchungsberichten. Eine Trennung von Komplikation nach transurethraler Resektion und Komplikationen nach Laserbehandlung der Blase konnte daher aus methodischen Gründen nicht sicher erfolgen.

III. Patientengut

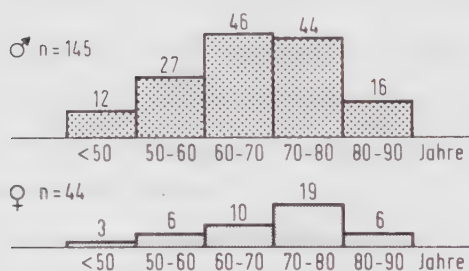
1. Blasenkarzinome

a) Alters- und Geschlechtsverteilung

Von Dezember 1978 bis November 1984 wurden 276 endoskopische Behandlungen von Tumoren der Blase in den Op-Büchern dokumentiert. Nach Ausschluß von Behandlungen nichturothelialer Tumoren (infiltrierendes Sigmakarzinom etc.) und nach Abzug der Therapien, die wegen fehlender Krankenunterlagen nicht als urotheliales Karzinom dokumentierbar waren, reduzierte sich die Patientenzahl mit urothelialen Tumoren der Blase auf 189. Tab.1 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung. Entsprechend der alters- und geschlechtsspezifischen Verteilungskriterien waren etwa 75 % der Behandelten Männer und nur 25 % weiblichen Geschlechts. Die Altersverteilung mit einer deutlichen Häufung zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr entspricht der bekannten Altersverteilung beim Blasenkarzinom.

Behandlung des Blasenkarzinoms mit ND-YAG-Laser

Altersverteilung



Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung

b) Behandlungsformen und Einteilung der Gruppen

Für die Auswertung des Rezidivverhaltens konnten nur 199 Behandlungen bei 136 Patienten berücksichtigt werden, da nur bei diesen die Mindestanforderungen der im vorherigen Kapitel geäußerten Studienkriterien an die Dokumentation der Behandlung und Nachbehandlung erfüllt waren. Die Alters- und Geschlechtszusammensetzung des untersuchten Kollektivs entspricht der Zusammensetzung des Gesamtkollektivs.

tivs.

Bei diesen 199 Behandlungen handelte es sich in 74 Fällen um Therapien von Erstkarzinomen an 74 Patienten. 125 Therapien von Rezidivkarzinomen wurden bei insgesamt 63 Patienten durchgeführt, wobei 7 Patienten öfter als 5 mal mit dem ND-YAG-Laser behandelt wurden.

Alle Tumoren wurden bezüglich ihres Tumorstadiums entsprechend der TNM-Klassifikation der WHO (70) geordnet. Ferner wurde zwischen solitärem und multiplem Wachstum sowie zwischen der Behandlung von Erst- und Rezidiverkrankungen unterschieden. Auf eine weitere Aufschlüsselung der anamnestischen Daten wurde verzichtet, da im Rahmen der retrospektiven Erhebung die Unsicherheit aus methodischen Gründen zu groß und für relevante Schlußfolgerungen daher die Fallzahl zu klein geworden wäre.

2. Condylomata acuminata

a) Behandlungsformen

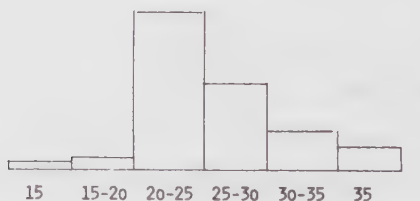
Zwischen Dezember 1978 und November 1985 wurden an der Urologischen Klinik 63 Behandlungen an 56 Patienten durchgeführt. Gemäß der beschriebenen Kriterien waren nur 55 Behandlungen an insgesamt 49 Patienten auswertbar. Die Aufschlüsselung des Patientengutes zeigt, daß 44 Einzelbehandlungen an 44 Patienten durchzuführen waren. 5 Patien-

ten mit Condylomata acuminata wurden insgesamt 11 mal mit dem ND-YAG-Laser therapiert, wovon 4 Patienten 2 mal und 1 Patient 3 mal gelasert wurde. Bei 18 Patienten war die Laserung als erste Therapiemaßnahme durchgeführt worden. 31 Patienten hatten hingegen in der Anamnese schon mehrfache Behandlungsversuche mit diversen Therapieformen wie Elektroresektion, Podophyllin oder kryochirurgischen Maßnahmen hinter sich.

b) Altersverteilung

Tab.2 zeigt die Altersverteilung des nachuntersuchten Patientenkollektivs. Die Zusammenfassung beschränkt sich auf Erkrankungen des männlichen Genitale.

CONDYLOMATA ACUMINATA
ALTERSVERTEILUNG



N BEH.:	55	UROLOG. UNIV. KLINIK MÜNCHEN
N PAT.:	49	(1978 - 1984)

Tab. 2: Altersverteilung

C. Ergebnisse

=====

I. Therapieergebnisse bei Behandlung von Blasenkarzinomen

1. Rezidivverhalten bei Erstkarzinomen

a) Rezidivrate in Abhängigkeit vom Tumorstaging und -grading

Um für vergleichende Überlegungen ein ausreichend großes Kollektiv zu erhalten, wurden jeweils 2 Tumorstadien zusammengefaßt. Die erste Gruppe bildeten die oberflächlichen Karzinome im Stadium T_a und T_1 . In der zweiten Gruppe wurden alle potentiell noch kurativ therapierbaren Tumoren mit Infiltration der Muskulatur aufgenommen (T_2 , T_{3a}). Die dritte Gruppe umfaßte nur Tumoren, die in palliativer Absicht therapiert worden waren (T_{3b} , T_4).

Bei den Stadien T_a - T_{3a} wurde noch zwischen hoch- und niederdifferenzierten Tumoren unterschieden (G_1 , G_2 / G_3 , G_4). In der Gruppe mit palliativer Zielsetzung (T_{3b} , T_4) wurde auf eine weitere Aufschlüsselung des Gradings verzichtet.

Tab.3 gibt einen Überblick über die Zusammensetzung der

Gruppen, die ermittelte Rezidivinzidenz sowie die mittleren rezidivfreien Zeitintervalle.

REZIDIVVERHALTEN VON ERSTKARZINOMEN

	N PAT	N REZ	% REZ	INTERVALL
T _A T ₁ G ₁ G ₂	31	11	35 %	9 MONATE
T _A T ₁ G ₃ G ₄	2	2	100 %	18 MONATE
T ₂ T _{3/7} G ₁ G ₂	24	12	50 %	15 MONATE
T ₂ T _{3A} G ₃ G ₄	12	11	91 %	13 MONATE
T _{3B} T ₄ G ₁ -G ₄	5	5	100 %	10 MONATE

Tab. 3

Für hochdifferenzierte Karzinome des Tumorstadiums T_a - T₁ konnte eine Gesamtrezidivrate von 35 % ermittelt werden. Alle primären Carcinomata in situ (G3/G4) rezidierten spätestens 25 Monate nach Behandlung des Primärkarzinoms.

Potentiell noch kurativ therapierbare Tumoren der Stadien T_2 und T_{3a} rezidierten bei hohem Differenzierungsgrad in 50 % der Fälle. Das mittlere rezidivfreie Intervall konnte mit 15 Monaten errechnet werden. Niederdifferenzierte Tumoren der Stadien T_2 und T_{3a} rezidierten in nahezu allen Fällen (91 %). Ein einziger Patient entwickelte während des Nachbeobachtungszeitraums kein Rezidiv. Er verstarb allerdings 13 Monate nach Behandlung an Herzversagen.

Tumoren der Stadien T_{3b} und T_4 wurden nur unter palliativer Zielsetzung bei fehlender Operabilität aufgrund inter-nistischer Begleiterkrankungen oder strikter Weigerung zur Zystektomie der Laserbehandlung zugeführt. Der palliative Charakter bestätigte sich mit einer Rezidivrate von 100 %. Während des postoperativen Nachbeobachtungszeitraums waren inzwischen auch alle Patienten an tumorbedingten Folgeerkrankungen verstorben.

b) Rezidivinzipendenz in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum

Tab.4 zeigt die Rezidivinzipendenz in Abhängigkeit vom postoperativen Nachbeobachtungszeitraum.

REZIDIVINZIDENZ IN ABHÄNGIGKEIT VOM NACHBEOBACHTUNGSZEITRAUM (ERSTKARZINOME)

	N BEH	N REZ	0-6 MO	0-12 MO	12-18 MO	18-24 MO	24
T _A T ₁ G ₁ G ₂	31	11	6 (55 %)	3 (17 %)	1 (9%)	0	1 (9%)
T _A T ₁ G ₂ G ₃	2	2	0	1	1	0	0
T ₂ T _{3A} G ₁ G ₂	24	12	5 (41 %)	2 (18 %)	5 (41 %)	0	0
T _A T ₁ G ₂ G ₃	12	11	1 (9%)	7 (63 %)	2 (19 %)	1 (9 %)	0
T _{3B} T ₄	5	5	3 (60 %)	2 (40 %)	0	0	0

Tab. 4

Abgesehen von einem Patienten, der erst nach 4 Jahren an einem nicht lokalen Rezidiv erkrankte, war eine klare Häufung innerhalb der ersten Nachbeobachtungsperiode von 6 Monaten zu erkennen. Bei 3 Patienten rezidierte die Tumorerkrankung in der zweiten Hälfte des ersten Jahres, bei einem Patienten trat nach 1 1/2 Jahren ein nicht lokales Rezidiv auf.

Ersttumoren der Stadien T₂ und T_{3a} zeigten ein zweigipfliges Verhalten bei der Analyse der rezidivfreien Intervalle. Bei 5 von 12 Patienten trat innerhalb des ersten Jahres ein Rezidivwachstum auf. Bei weiteren 5 Patienten wurde nach 1 1/2 - 2 Jahren ein erneutes Tumorwachstum beobachtet. Niederdifferenzierte Karzinome rezidierten vergleichbar schnell innerhalb des ersten Jahres.

c) Nachbehandlungsverfahren und Tumormortalität

Zur Abschätzung einer möglichen Verfälschung der Rezidivrate durch lokale Zytostatikabehandlung gibt Tab.5 Aufschluß über die Häufigkeit adjuvanter lokaler Chemotherapie in dem untersuchten Patientengut. Ferner werden die ermittelten Mortalitäts- und Zystektomieraten aufgeführt.

NACHBEHANDLUNGSVERFAHREN UND TUMORMORTALITÄT (ERSTKARZINOME)

	N PAT	LOK.CHEMOTH.	CYSTEKTOMIE	TUMOR MORTALITÄT	GESAMT MORTALITÄT
T _A T ₁ G _{1/2}	31	6 (19 %)	0	0	2 (6 %)
T _A T ₁ G _{3/4}	2	1	0	2	2
T ₂ T ₃ G _{1/2}	24	4 (17 %)	3 (13 %)	2 (8 %)	4 (17 %)
T ₂ T ₃ G _{3/4}	12	0	1 (8 %)	6 (50 %)	7 (58 %)
T _{3B} T ₄ G _{1/4}	5	1 (10 %)	0	5 (100 %)	5 (100 %)

Tab. 5

6 Patienten (20 %) der ersten Gruppe (T_a , T_1) wurden adjuvant chemotherapiert, allerdings mit unterschiedlichen Therapieprotokollen. Auch in der Gruppe der T_2 bis T_{3a} -Tumoren wurden bei etwa 20 % lokale Instillationstherapien, vorwiegend mit Mitomycin, angeschlossen.

Von 31 Patienten der Gruppe der T_a , T_1 -Tumoren starben 2 Patienten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes an einer Erkrankung, die nicht in Zusammenhang mit dem Tumorleiden stand. 4 Patienten der 2. Gruppe (T_2 , T_{3a}) sind inzwischen verstorben, wobei bei zweien sicherlich ein Zusammenhang mit dem Blasenkarzinom bestand. 3 Patienten dieser Gruppe waren nach Rezidivwachstum zystektomiert worden und ließen keine Hinweise auf erneute Urothelkarzinome gewinnen.

Bei den niederdifferenzierten Tumoren der Stadien T_2 und T_{3a} war in keinem Fall eine lokale Chemotherapie dokumentiert. 7 Patienten verstarben während des Nachbeobachtungszeitraumes, wovon bei 6 Patienten ein Kausalzusammenhang mit dem tumorösen Grundgeschehen gefunden werden konnte. Eine radikale Zystektomie wurde in dieser Gruppe nur bei einem einzigen Patienten durchgeführt, die nach Tumorprogression allerdings nur palliativen Charakter

haben konnte. Wie bereits erwähnt, verstarben alle unter palliativer Zielsetzung lasertherapierten Patienten der Stadien T_{3b} und T_4 während des Nachbeobachtungszeitraumes.

2. Rezidivverhalten bei Lasertherapie von bereits rezidierten Karzinomen

a) Rezidivrate in Abhängigkeit vom Tumorstadium und Differenzierungsgrad

Entsprechend der Gruppeneinteilung von Ersttumoren zeigt Tab.6 die errechneten Rezidivraten in Abhängigkeit von Tumorstadium und Differenzierungsgrad.

REZIDIVERHALTEN BEREITS REZIDIERTER KARZINOME

	N PAT	N REZ	% REZ	MITTLERES INTERVALL
$T_A \quad T_1$ $G_1 \quad G_2$	62	41	67 %	9 MONATE
$T_A \quad T_1$ $G_3 \quad G_4$	5	3	60 %	11 MONATE
$T_2 \quad T_{3A}$ $G_1 \quad G_2$	40	31	78 %	10 MONATE
$T_2 \quad T_{3A}$ $G_3 \quad G_4$	15	13	86 %	12 MONATE
$T_{3B} \quad T_4$ $G_1 \quad G_4$	4	4	100 %	9 MONATE

Tab. 6

Die zahlenmäßig größte Gruppe bildeten die hochdifferenzierten Tumoren der Stadien $T_a - T_1$. Bei 62 Behandlungen rezidivierter Tumoren dieser Stadien wurden in 67 % erneut Rezidive gefunden. Das mittlere rezidivfreie Intervall errechneten wir mit 9 Monaten. Niederdifferenzierte Tumoren im Stadium $T_a - T_1$ waren bei 5 Patienten zu finden. Drei von ihnen rezidierten innerhalb des ersten Jahres. Bei 2 Patienten dieser Gruppe wurde während des Nachbeobachtungszeitraumes kein erneutes Rezidiv gefunden. Erwähnt werden sollte aber, daß in beiden Fällen mit 14 bzw. 17 Monaten relativ kurze Nachbeobachtungszeiträume vorlagen.

Tumoren der Stadien T_2 und T_{3a} von hohem Differenzierungsgrad wurden in 40 Behandlungen mit dem ND-YAG-Laser therapiert. Bei 79 % trat ein erneutes Rezidivwachstum auf. Niederdifferenzierte Tumoren der Stadien T_2 und T_{3a} ($n = 15$) rezidierten in 86 % ($n = 13$). Wie bei den Erstkarzinomen bestätigte sich der palliative Charakter auch bei der Therapie von rezidierten Karzinomen der Stadien T_{3b} und T_4 . Sie rezidierten zu 100 % und führten zum Ableben der Kranken infolge des Fortschreitens des Tumorgeschehens.

b) Rezidivinzidenz in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum

Nach Laserbehandlung von Rezidivtumoren der Stadien $T_a - T_1$ wurden entsprechend unseren Erfahrungen bei Ersttumoren innerhalb des ersten Jahres die häufigsten Rezidivbildungen gefunden. Bei 17 Patienten war innerhalb von 6 Monaten ein erneutes Tumorwachstum aufgetreten. Innerhalb des zweiten Halbjahres wurde bei weiteren 10 Patienten ein erneutes Tumorwachstum dokumentiert. Drei Patienten erkrankten zwischen 12 und 18 Monaten an einem Rezidivkarzinom, ein Kranker erlitt erst nach 4 Jahren ein erneutes Blasenkarzinom. Auch bei den niederdifferenzierten Karzinomen der Stadien $T_a - T_1$ waren bei allen Patienten mit Rezidivwachstum die Rezidive innerhalb des ersten Jahres gefunden worden. Bei Tumoren der Stadien $T_2 - T_{3a}$ traten in der Gruppe der hochdifferenzierten Karzinome innerhalb von 6 Monaten mit 34 von 62 Patienten die meisten Rezidive auf. 9 Patienten hatten innerhalb des ersten Jahres und 6 Patienten nach spätestens 2 Jahren ein erneutes Rezidivwachstum. Bei den niederdifferenzierten Karzinomen der Stadien T_2 und T_{3a} zeigte sich wie bei den Erstkarzinomen der Stadien T_2 und T_{3a} ein zweigipfliger Verlauf mit einer ersten Häufung innerhalb der ersten 6 Monate und einer zweiten Häufung innerhalb des zweiten Jahres (Tab.7).

REZIDIVINZIDENZ IN ABHÄNGIGKEIT VOM NACHBEHANDLUNGSZEITRAUM (REZ.KARZINOME)

	N PAT	N REZ	0-6	6-12	12-18	18-24	24
T _A T ₁ G ₁ G ₂	62	41	28 (69 %)	7 (17 %)	6 (14 %)	0	0
G ₃ G ₄	5	3	1 (23 %)	2 (66 %)	0	0	0
T ₂ T ₃ G ₁ G ₂	40	31	17 (55 %)	10 (33 %)	3 (10 %)		1
G ₃ G ₄	29	14	6 (43 %)	2 (15 %)	5 (35 %)	1	
T ₃ T ₄	3	3	1 (33 %)	2 (66 %)			

Tab. 7

c) Nachbehandlungsverfahren und Tumormortalität

Entsprechend dem Abschnitt im Ergebnisteil über die Lasertherapie von Erstkarzinomen wird die Nachbehandlung der Kranken mit rezidivierten Karzinomen ohne klinische Wertung in Tab.8 aufgelistet.

NACHBEHANDLUNGSVERFAHREN UND TUMORMORTALITÄT (REZ. KARZINOME)

	N PAT	N LOK. CHEMO.	CYST.	TUMOR MORT.	GES. MORT.
T _A T ₁ G ₁ G ₂	62	17 (28 %)	0	0	1 (2 %)
T _A T ₁ G ₃ G ₄	5	2 (40 %)	0	0	0
T ₂ T ₃ G ₁ G ₂	40	10 (25 %)	8 (20 %)	5 (13 %)	7 (18 %)
T ₂ T ₃ G ₃ G ₄	15	5 (33 %)	5 (33 %)	6 (40 %)	9 (60 %)
T _{3B} T ₄ G ₁ G ₄	4	0	0	4 (100 %)	4 (100 %)

Tab. 8

Im Vergleich zu den Nachbehandlungsverfahren bei Erstkarzinomen war bei Rezidivkarzinomen aller Stadien häufiger eine lokale Chemotherapie angeschlossen worden. So geschah dies im Tumorstadium T_A T₁ wie auch im Erkrankungsstadium T₂/T₃ in etwa 30 % der Fälle. Während des Nachbeobachtungszeitraumes verstarb keiner der Patienten mit einem Rezidivkarzinom des Tumorstadiums T_A - T₁ an einer tumorabhängigen Erkrankung.

8 Patienten mit Rezidivkarzinomen der Stadien T_2 und T_3 unterzogen sich nach erneutem Rezidiv einer Zystektomie. 5 Patienten des Gesamtkollektivs der Stadien T_2 und T_3 verstarben während des Nachbeobachtungszeitraums infolge des Tumorleidens, 2 Patienten an anderen Erkrankungen. Die Tumormortalität war in der Gruppe der niederdifferenziierten Karzinome der Stadien T_2 und T_3 stark erhöht (6 von 15). Fünf Patienten dieser Gruppe waren radikal zystektomiert worden, wobei 2 Patienten trotz Zystektomie an den Folgen des Blasenkarzinoms verstarben. Alle 4 Kranken, bei denen eine Tumorthherapie in palliativer Absicht durchgeführt worden war, verstarben während des Nachbeobachtungszeitraumes infolge des Tumorgeschehens.

Die stadienabhängige Gesamtrezidivrate nach Neodym-Yag-Lasertherapie beim Blasenkarzinom ist in Tab.9 zusammenfassend gegenübergestellt. Auf eine weitergehende arithmetische Mittelung der Rezidivraten nach Lasertherapie wurde absichtlich verzichtet, da sie angesichts der großen Streuung in unseren Augen ohne große klinische Relevanz sein dürfte.

Gesamtrezidivrate nach ND-VAG-Lasertherapie
beim Blasenkarzinom
(n = 199)

Stadium	Ersttumoren	Rezidivtumoren
T _A /1	35%	67%
T ₂ /3A	50%	79%
T _{3B} / T ₄	100%	100%

Tab. 9

3. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der

Tumorlokalisation.

Um den lokalen Effekt der Laserbestrahlung werten zu können, wurde anhand der potentiell kurativ therapierten Karzinome die Lokalisation der Rezidive retrospektiv aufgelistet. Tab. 10 stellt nach Trennung zwischen Ersttumoren und rezidierten Tumoren die lokale Rezidivrate der Inzidenz nichtlokaler Rezidive gegenüber. Das Gesamtkollektiv reduzierte sich durch den methodischen Abschnitt näher erläuterten Ausschlußkriterien von 199 auf 157 Behandlungen.

Urolog Univ Klinik München (1978-84)

Rezidivlokalisation nach ND-YAG-Lasertherapie beim Blasenkarzinom (T_A/T_{3A})

	lokale Rezidive	nicht lokale Rezidive
prim. TU (n = 55)	5%	35%
rez. TU (n = 102)	8%	53%
	7%	46%

Tab. 10

Nach Mittelung der Rezidivraten wurde für das für die Untersuchung herangezogene Gesamtkollektiv eine Rezidivinzidenz von 53 % gefunden, wobei die Erstkarzinome in 40 % und die Rezidivtumoren in 31 % der Fälle rezidierten. Bei den Erstumoren wurden bei 3 Patienten (5 %) lokale Rezidive und bei 19 Patienten (35 %) sicher nichtlokale Rezidive gefunden. In der Gruppe der rezidierten Karzinome wurden retrospektiv in 8 Fällen (8 %) Lokalrezidive und bei 54 Patienten (53 %) sicher nicht lokale Rezidive ermittelt.

Der gemeinsame Vergleich der Rezidivraten aller potentiell kurativ therapierbaren Tumoren ergab eine lokale Rezidivrate von nur 7 % im Gegensatz zu einer nicht lokalen Rezidivrate von 46 % bei einer Gesamtrezidivrate im untersuchten Krankengut von 53 %.

4. Nebenwirkungsrate

Zur gerechten Wertung der Lasertherapie als Operationsverfahren ist neben der Beurteilung der Erfolgsrate auch die Berücksichtigung der beobachteten Nebenwirkungen erforderlich, die als perioperative und Spätkomplikationsrate retrospektiv ermittelt wurde.

Mit Vorsicht angewandt erwies sich der Laser als sicheres Operationsinstrument für Patienten und Personal. Eine Analyse der Operationsdauer und der erforderlichen postoperativen Nachsorge war retrospektiv nur fragmentarisch möglich. Die Laserbehandlung wurde im Regelfall unter Allgemein- oder Regionalanästhesie durchgeführt. In 2 % der Fälle konnten die Tumoren auch in Lokalanästhesie behandelt werden. In Tab.11 sind die retrospektiv erhobenen Nebenwirkungen aufgelistet, wobei zwischen intraoperativen (oberer Abschnitt) und postoperativen Komplikationen (unterer Abschnitt) getrennt wird.

Urolog Univ Klinik München (1978-84)

Behandlung des Blasenkarzinoms mit ND-YAG-Laser

Nebenwirkungen

Behandlungen	n = 199	
Perforation (Dünndarm)	1	0,05%
Blutung	0	0%
leichte Zystitis	9	5%
schwere Zystitis	8	4%
Harnröhrenstenose	10	5%

Tab. 11

Bei 276 Laserbehandlungen konnte die Operationsletalität mit 0 % bestimmt werden. In einem Fall trat durch Laserbestrahlung des Blasendaches eine thermische Schädigung der anliegenden Dünndarmschlinge auf, die eine Segmentresektion erforderlich machte. Eine Überprüfung des Gerätes zeigte, daß zu diesem Zeitpunkt ein technischer Defekt vorlag und die Leistungskontrolle nicht funktionierte. Wie bereits erwähnt, kam es in keinem Fall zu einer Blasenwandperforation oder einer relevanten Nachblutung.

Zystitische Beschwerden als Folge des transurethralen Eingriffes mit Laserung traten in 17 Fällen entsprechend 9 % auf, wobei bei 8 Kranken (4 %) eine schwerwiegende bakterielle Entzündung des Hohlraumsystems als Folge des transurethralen Eingriffes zu gelten hat.

Die Langzeitergebnisse bezüglich der Nebenwirkungsrate waren durchwegs exzellent. Bei 10 Patienten (5 %) trat aufgrund der transurethralen Behandlungen eine klinisch auffällige Stenosierung der Urethra ein. Ein Kausalzusammenhang mit der Anwendung der Laserenergie bestand hier sicherlich nicht. Retrospektiv gab es ebenfalls keine Möglichkeit zu eruieren, ob diese Stenosen durch die Endo-

skopie der Harnröhre während der Laserung oder durch die vorausgegangene transurethrale Resektion ausgelöst worden waren.

Patienten mit ostiennaher Lokalisation des bestrahlten Tumoren, als deren mögliche Folge eine Narbenbildung mit Verschwielung des Ostiums und konsekutiver Harnstauung zu gelten hätte, zeigten in keinem Fall eine therapiebedürftige Abflußstörung des oberen Harntraktes.

II. Therapieergebnisse bei Behandlung von Condylomata acuminata mit dem ND-YAG Laser

1. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der Lokalisation

Condylomata acuminata bedürfen im Regelfall keiner histologischen Verifizierung. Sie sind meist von außen zu erkennen, jedoch ist bei Condylombefall an Meatus, Glans oder Präputium eine Kontrollurethroskopie zum Ausschluß eines Befalls der Harnröhre obligatorisch. Tab.12 schlüsselt das Patientengut in Abhängigkeit von der Lokalisation der Condylomata acuminata auf. Bei insgesamt 55 Behandlungen wurden bei 11 Patienten Rezidivkrankungen festgestellt, was einer Gesamtrezidivinzidenz von 20 % entspricht. Eine nähere Aufschlüsselung der Rezidivinzidenz

in Abhängigkeit von der Bestrahlungslokalisation zeigte keine signifikanten Unterschiede (Glans und Präputium 19 %, Meatus externus 27 %, Urethra 25 %). Alle Rezidive traten innerhalb kurzer Zeit nach Laserbehandlung auf. Das maximale rezidivfreie Intervall lag bei 8 Monaten. Ein lokales Rezidiv am Bestrahlungsort des Primärtumors wurde nicht beobachtet. In allen Fällen mit erneuter Erkrankung an Condylomata acuminata war ein Wechsel der Lokalisation eingetreten.

Urolog. Univ. Klinik München (1978-84)

Behandlung von Condylomata Acuminata mit
ND-YAG-Laser
(n = 55)

Lokalisation	n Patienten	Rezidivrate %
Urethra	12	25%
Meatus externus	9	27%
Glans	31	19%
Damm	3	-
Gesamt	55	20%

Tab. 12

2. Rezidivverhalten in Abhängigkeit von der
krankheitsspezifischen Anamnese

Abgesehen von der regionalen Verteilung hing die Rezidivinzidenz stark von der Multiplizität früherer Therapien ab. Von 18 Patienten mit Erstbefall kam es in 2 Fällen zu

einem Wieder- bzw. Neuauftreten der Erkrankung, was einer Rezidivrate von etwa 10 % entspricht. War eine frustrane Therapie vorausgegangen, so kam es zu der deutlich höheren Rezidivrate von 29 %, was durch endogene immunologische Faktoren oder als Folge einer Neuinfektion bei geschlechtsaktiven jungen Männern erklärt werden muß.

3. Nebenwirkungsrate

Die subjektive Beurteilung des Therapieerfolges war durchwegs gut. Alle retrospektiv objektivierbaren Nebenwirkungen sind in Tab.13 aufgeführt.

UROLOG, UNIV, KLINIK MÜNCHEN (1978 - 84)

BEHANDLUNG VON CONDYLOMATA ACUMINATA MIT DEM ND-YAG-LASER

NEBENWIRKUNGEN

BEHANDLUNGEN	N = 55	
HARNRÖHRENSTRIKTUR	2	4%
DYSAESTHESIE	1	0,9%
EPIDIDYMITIS	1	0,9%
INFEKTION	1	0,9%

Tab. 13

Bei 2 Patienten wurde postoperativ eine Harnröhrenstriktur beobachtet. Beide Patienten hatten einen Befall der Harnröhre. Soweit rekonstruierbar trat hierbei bei 1 Patient eine klinisch symptomatische Striktur der Harnröhre im Bereich der gelaserten Stelle auf.

Ein weiterer Patient mit Befall des Meatus externus klagte über Dysaesthesien, die allerdings laut Aussage des nachbehandelnden Urologen grob neurologisch nicht verifizierbar waren. Ein Kranker mit postoperativer Harnröhrenstriktur klagte über temporäre Schmerzen im Bereich der Nebenhoden. Nur in 1 Fall kam es zu einer Superinfektion an der Glans penis nach sofortiger Wiederaufnahme des Geschlechtsverkehrs. 7 Wochen nach Laserung war die Wunde allerdings sekundär mit einer weder kosmetisch noch funktionell störenden Narbe ausgeheilt.

D. Diskussion

=====

I. Methodische Grenzen der Studie

1. Limitierung durch das Patientengut

Naturgemäß kann eine retrospektive klinische Studie keine Angaben über die für die naturwissenschaftliche Wertung der Lasertherapie essentiellen biophysikalischen und histochemischen Untersuchungen machen. Allerdings steht uns mit dem zusammengefaßten Krankengut ein an klinisch erfaßbaren Nebenwirkungen und postoperativen Verläufen ausreichend großes Datenmaterial zur Verfügung. Wie bereits erwähnt, entspricht sowohl die Alters- und Geschlechtszusammensetzung wie auch die Gruppeneinteilung in Tumorstadien und Differenzierungsgrade den aus epidemiologischen Untersuchungen gewonnenen Angaben über die Zusammensetzung des Patientengutes (4, 33, 45, 46, 56). Im Vergleich zu anderen Studien, in denen Aussagen zur Rezidivinzidenz gemacht werden, sind Patientenzahl und dokumentierte Nachbeobachtungszeit in unserer retrospektiven Erhebung deutlich länger (3, 12, 53).

Die im methodischen Teil (Seite 14) formulierten Aus-

schlußkriterien führen sicherlich zu einer Veränderung der Grundpopulation und können somit die Gesamtaussage beeinträchtigen.

Als Kernproblem jeder retrospektiven Erhebung gilt, daß man auf die Exaktheit der Aufzeichnungen und eine vollständige Dokumentation der Nachbehandlung angewiesen ist. Da unsere Daten den klinischen Verlaufsbögen und Op-Berichten entnommen wurden, sind somit bezüglich der Validität der Daten individuelle Unterschiede sicherlich nicht auszuschließen. Da trotz mehrfacher Anforderungen etliche Krankenunterlagen nicht zugänglich waren, ist davon auszugehen, daß die "Normalverteilung" des Gesamtkollektivs verzerrt wurde.

Bezüglich der Exaktheit und Reproduzierbarkeit des operativen Eingriffes müssen als Störfaktoren die individuellen tumorspezifischen Unterschiede wie auch die operateurbedingten Differenzen in der Ausführung des Primäreingriffes berücksichtigt werden. Auch variierten die Zystoskopieintervalle und die Häufigkeit einer adjuvanten Chemotherapie (Seite 28). Trotz des wohl gesicherten Einflusses der lokalen Chemo- oder Immunotherapie oberflächlicher Urothelkarzinome (27, 31, 44) wurden Patienten mit adjuvanten Therapieverfahren in die Studie mitaufgenommen, um eine daraus resultierende Verkleinerung des auswertbaren

Patientengutes zu vermeiden.

Da aus Kapazitäts- und Kostengründen keine Nachuntersuchungen erfolgen konnten, mußten die Angaben über das Rezidivauftreten zum Teil aus den Krankenunterlagen, den vom Patienten ausgefüllten Fragebogen und den Angaben der weiterbehandelnden Urologen entnommen werden. Durch Ungenauigkeiten in der Dokumentation, mangelnde Kooperation der Patienten und der nachbehandelnden Kollegen kam es ebenfalls zu einer Selektionierung des Patientengutes, was bei der Wertung der Daten berücksichtigt werden sollte.

2. Limitierung durch die Studienkriterien

Um methodische Verzerrungen aufgrund der unterschiedlichen Nachuntersuchungsmodalitäten zu minimieren, wurde als Rezidivrate die im methodischen Abschnitt definierte Rezidivinzidenz gewählt. Diese Technik hat den Nachteil, daß sie nicht unterscheidet zwischen Patienten mit singulärem und multiplem Rezidivwachstum. Diese Daten gehen in die von vielen Autoren bevorzugte Rezidivangabe (Zahl der Rezidive/Nachbeobachtungszeitraum) deutlicher ein. Allerdings erlaubt die von uns gewählte Beschreibung des Rezidivverhaltens bessere Aufschlüsse über die Zeitspanne bis zum ersten Rezidivwachstum und die Proportion der Patienten, die kein Rezidiv bekamen. Eine statistische Auswertung konnte nicht durchgeführt werden, da die erforderli-

chen Randomisierungskriterien in unserer retrospektiven Erhebung nicht gewährleistet waren.

II. Klinische Wertigkeit des Neodym-Yag-Lasers für die Behandlung des Blasenkarzinoms

1. Nebenwirkungsraten bei der Lasertherapie

Als wesentlicher Vorteil der Lasertherapie erwies sich die Möglichkeit einer berührungsfreien Zerstörung von Tumoren unter ausgezeichneten Sichtverhältnissen, da es während der Bestrahlung praktisch zu keiner Blutung kommt. So bestätigte auch die Analyse unserer perioperativen Komplikationen die einfache und sichere Handhabung des Gerätes. In keinem Fall kam es zu einer Perforation der Blasenwand. Die beobachtete Schädigung einer anliegenden Darmschlinge war eindeutig auf einen technischen Defekt der Leistungskontrolle des Gerätes zurückzuführen und ist damit nicht den laserspezifischen Eigenschaften anzulasten. Zu betonen ist auch, daß bei Berücksichtigung der Laserschutzvorschriften (20) weder für den Patienten noch für das OP-Personal irgendein Risiko festgestellt werden konnte. All diese Ergebnisse decken sich gut mit den Beobachtungen anderer Autoren (25, 45, 57, 67, 68) und unterstreichen somit die Überlegenheit des Neodym-Yag-Lasers bezüglich der perioperativen Nebenwirkungsrate.

Sowohl die beobachtete Anzahl von Zystitiden wie auch die Inzidenz von Harnröhrenstrikturen ist nur schwer mit dem Einsatz des Laserlichtes in Kausalzusammenhang zu bringen. Vielmehr ist anzunehmen, daß sowohl für die bakterielle Infektion der Blase wie auch für die Schädigung der Harnröhre als Ursache der Strikturbildung die endoskopische Manipulation zu gelten hat. Insbesondere bei größeren Tumoren, bei denen nach vorausgegangener Elektrokoagulation sekundär eine Lasertherapie durchgeführt wurde, war im Rahmen der retrospektiven Analyse eine Trennung nicht möglich.

Bei keinem Patienten wurden laserbedingte Narbenbildungen gefunden, die zu einer Blasenentleerungsstörung oder zu einer Obstruktion des Ostiums mit konsekutiver Stauung im oberen Harntrakt geführt hatten.

2. Rezidivverhalten

Die Wertigkeit der Effektivität des Verfahrens kann in einer klinischen Studie nur indirekt anhand der Rezidivrate ermittelt werden. Hier zeigte ein Vergleich der eigenen Ergebnisse (Seite 35) mit den in der Literatur angegebenen Rezidivraten bei konventioneller Therapie (33, 43, 60, 72), daß durch Neodym-Yag-Laserung keine wesentlich niedrigere Rezidivrate erreicht werden konnte. Daten aus Serien von unbehandelten Patienten mit Blasentumoren sind

nicht bekannt. Man kann davon ausgehen, daß sowohl eine transurethrale Resektion wie auch jede andere operative Behandlung lediglich geeignet ist, den zu einem gegebenen Zeitpunkt vorhandenen Tumor zu entfernen. So wird unter Therapie die allgemeine Rezidivrate für einen vergleichbaren Beobachtungszeitraum wird in der Literatur mit 33 - 57 % angegeben (4, 14, 31, 32, 33, 51). Ein Vergleich der Ergebnisse anhand literarischer Daten ist immer problembehaftet, da sowohl die Anzahl der Patienten wie auch die Zusammensetzung des Patientengutes entsprechend der Altersverteilung und der Tumorklassifikation (Stadium, Differenzierungsgrad, Lokalisation etc.) stark variieren.

Früher ermittelte Angaben über die Rezidivinzidenz nach Lasertherapie (12, 21, 26, 51) zeigen durchwegs niedrigere Rezidivraten. Allerdings ist die Fallzahl und die Nachbeobachtungszeit deutlich geringer als in der vorliegenden Studie, was die günstigen Resultate erklären könnte. Auch in den wenigen prospektiven Studien finden sich "Relata refero" deutlich niedrigere allgemeine Rezidivraten nach Lasertherapie. So berichtete Hofstetter 1986 (25) über klare statistische Signifikanzen im prospektiven Vergleich von kombinierter Laserapplikation mit Chemotherapie und alleiniger transurethraler Resektion. Die angegebene Irrtumswahrscheinlichkeit $p \geq 0,0001$ erscheint allerdings ausge-

sprochen hoch angesetzt, insbesondere wenn man berücksichtigt, daß die verglichenen Gruppen zum Teil nur aus 2 oder 3 Patienten zusammengesetzt waren.

Allerdings zeigen tierexperimentelle Ergebnisse und die Tatsache einer auffallend hohen Inzidenz von Tumoren am Blasendach, daß während der konventionellen Elektroresektion eine Tumorzellverschleppung auftreten kann (61). Die berührungsfreie Operation und der simultane Verschuß der Lymphgefäße durch Lasertherapie (62, 75) könnte angesichts dieser Beobachtungen die in den prospektiven Studien beobachtete Minimierung der allgemeinen Rezidivrate möglicherweise doch erklären.

Neben dem Einfluß auf die allgemeine Rezidivrate ist die Beeinflussung der lokalen Rezidivrate zu analysieren. In den Literaturangaben werden bei konventioneller Therapie durchwegs Lokalrezidivraten in Höhe von 20 bis 50 % angegeben (4, 33, 43). Allerdings zeigt die nähere Analyse des Patientengutes, daß zur Beurteilung des lokalen Rezidivwachstums vorwiegend Tumoren in Ureterostiennähe herangezogen wurden, die bekanntermaßen mit konventionellen Methoden technisch schwieriger zu behandelnde Regionen darstellen. Übereinstimmend berichten alle Autoren über eine deutliche Senkung der lokalen Rezidivraten nach Laserthe-

rapie (23, 51, 57), die sich auch in unserer Studie bestätigte.

Bei synoptischer Bewertung aller Befunde muß davon ausgegangen werden, daß durch Lasertherapie lokal eine optimale Tumorzerstörung zu erreichen ist. Somit erweist sich der ND-YAG-Laser bzgl. der lokalen Radikalität als allen Alternativverfahren überlegen. Problematisch verbleibt die Beurteilung der Effektivität des Lasers bezüglich der Minderung der Gesamtrezidivrate. Die allgemein hohe Rezidivrate beim Blasenkarzinom wird dadurch erklärt, daß der Blasentumor als panurotheliales Geschehen zu gelten hat, in dem das gesamte Urothel infolge einer toxischen Schädigung durch bestimmte Noxen oder aufgrund genetischer Eigenschaften ein malignes Entartungspotential besitzt (60). Auf diesen Thesen basieren die theoretischen Überlegungen zur integralen Photoradiotherapie und zur lokalen Nachbehandlung mit intravesikaler Chemo- oder Immunotherapie (27, 31, 38, 44).

3. Klinisch-therapeutische Aspekte

Der Vergleich mit den Literaturangaben bezüglich der Effektivität der Elektroresektion beweist die grundsätzliche Eignung des Lasers in der Therapie oberflächlicher Tumoren im Stadium T_a bis T₂. Die kritische Wertung unserer Daten erscheint Hinweise zu geben, daß trotz optimaler lokaler

Radikalität eine Senkung der allgemeinen Rezidivrate nicht erreicht werden kann. Daher empfiehlt sich als Nachbehandlungsform für oberflächliche Urothelialkarzinome eine adjuvante Chemo- oder Immunotherapie, insbesondere wenn man bedenkt, daß prospektive Studien der EORTC die Analyse der Kontrollgruppe mit alleiniger Elektroresektion aus ethischen Gründen abgebrochen wurden (31, 54).

Problematisch bleibt die Frage nach dem Einsatz des ND-YAG-Lasers in den sogenannten "Zystektomiefällen". Tumoren der Stadien T₃ und T₄ zeigten in unserem Patientengut eine erhöhte tumorbedingte Mortalität. Sowohl Rezidivkarzinome des Stadiums II und IIIa wie auch Erstkarzinome der Stadien IIIa zeigten nach Lasertherapie eine hohe Progression. Bei einem von der Tumorausdehnung vergleichbaren Patientengut werden in der Literatur unterschiedliche Therapieempfehlungen gegeben. Hofstetter (26) forderte 1982, angesichts seiner Ergebnisse an 8 Patienten die Überprüfung der Indikation zur Zystektomie neu zu überdenken. Smith (56) hingegen bestätigte 1986 anhand einer Analyse von 21 Patienten, daß die Lasertherapie von tiefer infiltrierenden Karzinomen einen vorwiegend palliativen Charakter hat, was sich auch eher mit unseren Ergebnissen deckt.

III. Der Stellenwert des ND-Yag-Lasers in der Behandlung von Condylomata acuminata

Es ist noch nicht lange her, daß Condylomata acuminata als banale Genitalinfektion betrachtet wurden. In großen Teilen der Welt haben Condylomata allerdings nahezu epidemische Ausmaße angenommen. Das humane Papilloma Virus (HPV) infiziert den Kern der epithelialen Zellen des Genitale und verursacht eine schnelle Zellteilung, die dann zur Warzenwucherung führt (5, 37, 48). Die Übertragbarkeit der Condylomata gilt als erwiesen, wobei mit einer Inkubationszeit von 3 - 6 Monaten gerechnet werden muß.

Die meisten konventionellen Methoden zur Behandlung von Condylomata acuminata sind unzureichend. So kann eine Resorption bzw. Einschwemmung bei der zur Diskussion stehenden pharmakologischen Therapie (Podophyllin, Fluorouracil, Thiotepa, Bleomycin) zu letalen Zwischenfällen führen (40, 41, 52). Aus diesem Grund muß die verabreichende Pharmakamenge so gering gehalten werden, daß kein wesentlicher Therapieerfolg erwartet werden kann.

Alternativ stehen operative Behandlungsverfahren wie Exzision, Elektroresektion, Kryochirurgie und Lasertherapie zur Verfügung. Die klassischen Methoden können nur zur Versorgung der äußerlich zugänglichen Harnröhre eingesetzt

werden. Damit können Condylomata der Fossa navicularis und weiter proximal gelegene auf anatomischem Weg nicht erreicht werden. Zwangsläufig müßte bei tieferem Sitz die Harnröhre gespalten werden, um so eine ausreichende Exposition zu erzielen. Darüberhinaus führen diese Methoden durch die mechanische und thermische Schädigung zu hochgradiger Narbenbildung mit entsprechenden Spätfolgen.

Seit der Einführung der Lasertherapie für Condylomata acuminata steht ein alternatives Verfahren, zur Verfügung, das hervorragende Langzeitergebnisse erzielen läßt (16, 30, 36, 50, 63).

Am weiblichen Genitale erlaubt die Literatur den Vergleich unterschiedlicher Laser. So zeigt der CO₂-Laser für die Therapie von Papillomen im Bereich des weiblichen äußeren Genitale im Vergleich zum ND-YAG-Laser und Argon-Laser die besten Resultate (36, 55). Für den endoskopischen Einsatz in der Harnröhre eignet sich der Kohlendioxydlaser derzeit noch nicht. Die berichteten Nachteile des ND-YAG-Lasers gegenüber anderen Lasern beziehen sich im wesentlichen auf eine Inkonsistenz der Heilungsquote (36), was sich in unseren Untersuchungen nicht bestätigte.

Therapien von Condylomata acuminata am männlichen Genitale werden in der Literatur nur sehr vereinzelt beschrieben

(50). Im Vergleich zu der Behandlung von Condylomata acuminata am weiblichen Genitale, die Rezidivraten von 10 % zeigten, mußten wir eine relativ hohe Rezidivinzidenz von 20 % beobachten. Erwähnenswert ist, daß in keinem Fall ein lokales Rezidiv festgestellt werden konnte, was die schon beim Blasenkarzinom diskutierte optimale lokale Effektivität des ND-YAG-Lasers unterstreicht.

Aufgrund der Natur der Erkrankung ist bei dem erneuten Befall mit Condylomata schwer zwischen Rezidiv- und Neuerkrankung zu trennen, insbesondere wenn man berücksichtigt, daß es sich um junge geschlechtsaktive Männer handelte. Die Rolle immunbiologischer Störungen bei therapieresistenten Condylomata wird derzeit stark diskutiert (7, 18, 48). Eine retrospektive Analyse unserer Patienten erlaubt leider keine Angabe über den immunologischen Status der an Condylomata Erkrankten. Jedoch sprechen Studien von auffallend schnellem Wachstum der Condylomata bei gestörtem immunologischem Status (18, 48). Ob es sich hierbei eventuell um mitigiertes AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrom) handelt, muß die Zukunft zeigen.

E. Zusammenfassung

=====

Die vorliegende Arbeit analysiert retrospektiv Nebenwirkungsraten und Rezidivverhalten der Behandlung von Blasenkarzinomen und Condylomata acuminata mit dem ND-YAG-Laser (1064 nm).

Seit Einführung der Lasertherapie an der Urologischen Klinik München Großhadern im Jahre 1978 wurden bis November 1984 276 endoskopische Behandlungen der Blase und 63 Behandlungen bei Condylomata acuminata des männlichen Genitale durchgeführt. Aufgrund unserer Forderung nach suffizienter Dokumentation und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen reduzierte sich die Zahl der zusammengefaßten Behandlungen auf 55 Therapien von Condylomata acuminata an 49 Patienten und 199 Therapien von urothelialen Karzinomen der Blase an 136 Patienten.

Die allgemeine Rezidivinzidenz bei Blasenkarzinomen schwankte zwischen 35 % bei Erstkarzinomen des Stadiums T_a T_1 bis zu 100 % bei palliativer Resektion im Stadium T_4 . Die Analyse der lokalen Rezidivraten lag mit 7 % deutlich unter den Ergebnissen alternativer Therapieverfahren.

Condylomata acuminata rezidierten in 20 % der Fälle wobei Ersterkrankungen eine Rezidivinzidenz von 10 % und Rezidiverkrankungen eine Inzidenz von 29 % zeigten. Die lokale Rezidivrate betrug 0 %.

Für beide Erkrankungen erwies sich die Therapie mit dem ND-YAG-Laser als sicheres und effektives Behandlungsprinzip mit optimaler lokaler Radikalität.

Die in vielen Literaturstellen beschriebene Reduktion der allgemeinen Rezidivrate bei urothelialen Karzinomen konnte in unserer Arbeit nicht bestätigt werden, wodurch weiterhin die klinische Forderung nach alternativen Therapieverfahren wie lokaler Chemotherapie oder integraler Photoradiotherapie aufrecht erhalten bleibt.

L I T E R A T U R

1. ABELA G., NORMAN S., COHEN R., FELDMAN R., GEIGER E., CONTI C.R.:
Effects of carbon dioxyd, ND-YAG and Argon-Laser-Radiation on coronary atheromatous plaques.
Am.J.Cardiol. 50: 1, 199-205 (1982)
2. ALEDIA F.T., M.D.:
Clinical experience with the use of the ND-YAG-Laser in treatment of bladder tumor. Two years follow up in Laser Optoelectronics in Medicine
Edited by W. WAIDELICH, P. KIEFHABER, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York-Tokio, S. 510-515 (1986)
3. BEISLAND H.O., SELAND P.:
A prospective randomized study on ND-YAG-Laser radiation versus TUR in the treatment of urinary bladder cancer.
XX.th.Congr.Intern.Soc.Urol. Wien 1985
4. BOYD P.J.R., BURNAND K.G.:
Site of bladder tumour recurrence.
The Lancet 30: 1290 (1974)
5. BRAUN-FALCO O.:
Dermatologie und Venerologie
Springer Berlin-Heidelberg New York S. 17-19 (1984)
6. BÜLOW H., BÜLOW U., LEVINE S., WURSTER H., FROHMÜLLER H.:
Zum gegenwärtigen Stand der transurethralen Lasertechnik in der Behandlung der Harnröhrenstriktur
Urologe A 20: 328-332 (1981)
7. CALMETTES P.P., BERNIS M.W.:
Laser induced multiphoton processes in living cells.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 80: 7197-7199 (1983)
8. CRUM C.P., EGAWA K., FU Y.S., LANCASTER W.D., BARRON B., LEVINE R.U., FENOGLIO C.M., RICHART R.M.:
Atypical immature metaplasia (AIM). A subset of human papilloma virus infection on the cervix.
Cancer 51: 2214 (1983)

9. DIXON J.A.:
General surgical and endoscopic applications of lasers.
In: Surgical Application of lasers.
Chicago: Year Book
Medical Publishers, Chapt. 6: 72-101 (1983)
10. EINSTEIN A.:
Zur Quantentheorie der Strahlung.
Physiol.Z. 18: 121 (1917)
11. FRANK F., HOFSTETTER A., BÖWERING R., KEIDITSCH E.:
Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers
Redondo Beach, California
In: Proceedings
SPIE. 211: 36 (1979)
12. FRANK F., HOFSTETTER A., KEIDITSCH E.:
Experimental investigations and new instrumentation
for ND-YAG-Laser treatment in urology.
In: Gynecologic Laser Surgery. Edited by J.H. BELLINA.
New York: Plenum Press S. 345 (1981)
13. FULLER T.A.:
The physics and surgical lasers.
Laser Surg.Med. 1: 5 (1980)
14. GREENE L.F., HANASH K.A., FARROW G.M.:
Benign papilloma or papillary carcinoma of the
bladder ?
J.Urol. 110: 205 (1973)
15. GRUNDFEST W.S., LITVACK F., FORRESTER J. et al:
Laser ablation of human atherosclerotic plaque without
adjacent tissue injury.
J.Am.Coll.Cardiol. 5: 929-933 (1985)
16. HAHN G.A.:
CO₂ laser surgery in treatment of condyloma.
Am.J.Obstet.Gynecol. 141: 1000 (1981)

17. HALLDORSSON Th.:
Biophysikalische und apparative Grundlagen der
endovesikalen ND-YAG-Laser-Applikation.
Urologe A., S. 293-299 (1981)
18. HARRIS C., SMALL C.D., KLEIN R.S., FRIEDLAND G.H.,
MOLL B., EMESON E.E., SPIGLAND I., STEIGBIGEL N.H.:
Immunodeficiency in female sexual partners of men
with the acquired immunodeficiency syndrom.
N.Engl.J.Med. 308: 1181 (1983)
19. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaft:
Unfallverhütungsvorschrift VBG 93
Laserstrahlen Köln (1973)
20. HOFSTETTER A.:
Laser-Sciencefiction oder eine neue Dimension in der
Medizin?
Urologe A, 24: 310-312 (1985)
21. HOFSTETTER A., FRANK F.:
Ein neues Laser-Endoskop zur Bestrahlung von
Blasentumoren.
Fortschr.Med. 97: 232 (1979)
22. HOFSTETTER A., FRANK F.:
Der Neodym-Yag-Laser in der Urologie.
Editiones Roche, Basel (1979)
23. HOFSTETTER A., SCHMIEDT E.:
ND-YAG-Laser for destroying of urological tumors.
XXth. Congr.Intern.Soz.Urol. Wien (1985)
24. HOFSTETTER A., SCHMIEDT E.:
Neodym-Yag-Laser application in urological tumors.
In: Opto-Electronics in Medicine, edited by W.
WAIDELICH, P. KIEFHABER, Springer Verlag Berlin-
Heidelberg-New York-Tokio, S. 505-510 (1986)

25. HOFSTETTER A., KEIDITSCH E., SCHMIEDT E., FRANK F.:
Der Neodym-Yag-Laser in der Urologie.
Fortschr.Med. 36: 885-890 (1984)

26. HOFSTETTER A., ZAGORKA P., BÖWERING R., ROTHENBERGER K., KEIDITSCH E.: Muß die Indikation zur Zystektomie vom Harnblasenkarzinom neu überdacht werden?
Fortschr.Med. 39: 1798-1804 (1982)

27. HULAND H., OTTO U., DROESE M., KLÖPPEL B.:
Long-Tram Mitomycin-C-Instillation after Transurethral Resection of Superficial Bladder Carcinoma: Influence on Recurrence, Progression and Survival.
J.Urol. 132: 27-29 (1984)

28. JOLY M.:
Physico-chemical approach to the denaturation of proteins.
Academic Press New York 1965

29. KEIDITSCH F., HOFSTETTER A., ZIMMERMANN I., STERN J., FRANK F., BABARYKA I.: Histological Investigation to substantiate the Therapy of Bladder Tumours with the ND-YAG-Laser.
Laser 1: 19-23 (1985)

30. KREBS H.B., WHEELOCK J.B.:
The CO₂ Laser for recurrent and Therapy-Resistant Condylomata Acuminata.
J.Rep.Med. 30: 489-492 (1985)

31. KURTH K.H., SCHRÖDER F.H., TUNN U., AY R., PAVONE-MACALUSO F., DEBRUYNE J., de PAUW M., DALESIO O., Ten-KATE F. and Members of the EORTC GU-group:
Adjuvant Chemotherapy of Superficial Transitional Cell Bladder Carcinoma: Preliminary Results of a European Organization for Research on Treatment of Cancer Randomized Trial Comparing Doxorubicin, Hydrochloride, Ethocluclid and Transurethral Resection Alone.
Urol. 132: 258-262 (1984)

32. LERMAN R.I., HUTTER R.V., WHITMORE W.F.:
Papilloma of the urinary bladder.
Cancer 25: 333 (1970)
33. LOENING S., NARAYANA A., YODER L., SLYMEN D.,
WEINSTEIN S., PENICK G., CULP D.:
Factors influencing the recurrence rate of bladder
cancer.
J.Urol. 123: 29 (1980)
34. MAIMAN T.H.:
Stimulated optical radiation in ruby.
Nature 187: 493 (1960)
35. MACRUZ R., RIBEIRO M.P., MAURO J., BRUM G.,
PASQUALUCCI C.A., MNITENTAG J., BOZINIS D.G., MARQUES
E., JATENE A.D., DECOURT L.V., ARMELIN E.:
Laser Surgery in enclosed spaces: A review
Lasers in surgery in Medicine 5: 199-218 (1985)
36. MEANDZIJA N.P.:
The Technique of Carbon-Dioxid Laser Management of
Condyloma Acuminatum.
Laser 1: 5-12 (1985)
37. MEANDZIJA N.P.:
Kohlendioxidlaserbehandlung von Condylomata acuminata.
Therapeutische Umschau 42: 203-208 (1985)
38. MEIER U., HOFSTETTER A., PFLÜGER H.:
Effects of intravesical instillation of Mitomycin
after endoscopic treatment with TUR or laser on
recurrence rate of bladder tumors.
XXth. Congr. Inter. Soz. Urol. Wien 1985
39. MEYER H.J., HAFERKAMPF K., FRANK F., OSTERTAG H.:
ND-YAG-lasers in abdominal surgery.
In: Opto-electronics in medicine. Edited by W.
WAIDELICH, P. KIEFHABER, Springer Verlag Berlin-
Heidelberg-New York-Tokio, S. 372-375 (1986)

40. MONTALDI D.H. et al:
Podophyllin poisoning associated with the treatment of
condyloma acuminatum: A case report.
Amer.J.Obstet.Gynecol. 119: 1130-1131 (1974)
41. NAIDUS R.N., RODVIEN R., MIELKE C.:
Colchicine toxicity: A multisystem disease.
Arch.intern.Med. 137: 394-396 (1977)
42. NATH G., GORISCH W., KIEFHABER P.:
First laser endoscopy via a fiber optic transmission
system.
Endoscopy 5: 208 (1973)
43. National Bladder Cancer Collaborative Group A:
surveillance, initial assessment, and subsequent pro-
gress of patients with superficial bladder cancer in a
prospective longitudinal study.
Cancer Res. 37: 2907 (1977)
44. OTTO U., HULAND H., KLOSTERHALFEN H.:
In: HULAND H., KLOSTERHALFEN H.:
Therapie und Rezidivprophylaxe oberflächlicher
Harnblasenkarzinome.
Literaturübersicht G.Thieme Stuttgart, S. 1-8 (1984)
45. PENSEL J., HOFSTETTER A., FRANK F., KEIDITSCH E.,
ROTHENBERGER K.:
Temporal and spatial temperature profile of the
bladder serosa in intravesical ND-YAG-laser
irradiation. An investigation to determine a
therapeutic range of a new process of the treatment of
bladder tumours.
Eur.Urol. 7: 298 (1981)
46. ROTHENBERGER K., PENSEL J., HOFSTETTER A., FRANK F.,
KEIDITSCH E., STERN J.:
Dosimetry of the ND-YAG-laser in endovesical
application.
In: Proceedings of the IV.th Congr.int.soc. of Laser
Surgery, Tokyo: 10-19 (1981)

47. ROTHENBERGER K., PENSEL J., HOFSTETTER A., KEIDITSCH E., STERN J.:
Dosierung der ND-YAG-Laserstrahlung zur endovesikalen Anwendung bei Blasen Tumoren.
Urologe A, 20: 310-314 (1981)
48. ROY M., MEISELS A., FORTIER M., MORIN C., CASAS-CORDERO M.:
Vaginal condylomata: A human papilloma virus infection.
Clin.Obstet.Gynecol. 24: 461 (1981)
49. SCHILLING A., BÖWERING R.:
Behandlung von oberflächlichen Harnleitertumoren mit dem ND-YAG-Laser.
Urologe A, 24: 313-315 (1985)
50. SCHILLING A., TEUFEL K.J., FRIESEN A., HOFSTETTER A.:
ND-YAG-Laser in der Urologie: Neue Methode zur Behandlung von Condylomata acuminata der penilen und bulbösen Harnröhre.
MMW 39: 1116-1118 (1984)
51. SCHINDELE S.:
Ergebnisse endoskopischer und externer Anwendung des ND-YAG-Lasers in der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in der Zeit von November 1978 bis Mai 1981.
Inaugural Dissertation
München 1983
52. SCHIRREN C.G.:
Schwere Allgemeinvergiftung nach örtlicher Anwendung von Podophyllinspiritus bei spitzen Kondylomen.
Hautarzt 17: 321-322 (1966)
53. SCHMIEDT E.:
Laserbehandlung in der Urologie.
Urologe A, 20: 291-292 (1981)

54. SCHROEDER F.H.:
Therapie des oberflächlichen Urothelkarzinoms.
Akt.Urol. 17: 6-9 (1986)
55. SCOTT R., CASTRO D.:
Treatment of Condyloma Acuminata with CO₂ Laser: A
prospective study.
Lasers in Surgery and Medicine 4: 157-162 (1984)
56. SMITH J.A.:
Treatment of invasiv Bladder Cancer with a ND-YAG-
Laser.
J.Urol. 133: 55-57 (1986)
57. SMITH J.A., DIXON J.A.:
Laser Photoradiation in Urologic Surgery.
J.Urol. 131: 631-635 (1984)
58. SMITH J.A., DIXON J.A.:
ND-YAG-Laser Treatment of benign Urethral Strictures.
J.Urol. 131: 1080-1081 (1984)
59. SMITH J.A., DIXON J.A.:
Argon Laser Phototherapy of Superficial Transitional
cell carcinoma of the Bladder.
J.Urol. 131: 655-666 (1984)
60. SOLOWAY M.S.:
Rationale for intensive intravesical chemotherapy for
superficial bladder cancer.
J.Urol. 123: 461 (1980)
61. SOLOWAY M.S., MASTERS S.:
Urothelial susceptibility to tumour cell implantation:
Influence of cauterization.
Cancer 46: 1158 (1981)
62. STAEBLER G.:
Zerstörung von Blasentumoren durch endoskopische
Applikation von Laserstrahlen. Tierexperimentelle
Untersuchungen und klinische Anwendung.
Habilitationsschrift München 1977

63. STAEHLER G.:
Die externe Applikation von ND-YAG-Laserstrahlen in
der Urologie.
Urologe A, 20: 323-327 (1981)
64. STAEHLER G., HALLDORSSON Th., LANGERHOLC J., BILGRAM B.:
Endoscopic application of the ND-YAG-Laser in Urology.
Theory Results Dosimetrie.
Urol.Res. 9: 45 (1981)
65. STAEHLER G., HOFSTETTER A., GORISCH W., KEIDITSCH E.,
MÜSSIGANG M.:
Endoscopy in experimental urology using an argon-
laser beam.
Endoscopy 8: 1 (1976)
66. STAEHLER G., HOFSTETTER A., SCHMIEDT E. et al:
Endoskopische Laserbestrahlung von Blasentumoren des
Menschen
Fortschr.Med. 95 (1): 3-7
67. STEIN B., KENDALL R.:
Lasers in Urology, Laser Physics and Safety.
Urology 23: 405-410 (1984)
68. STEIN B., KENDALL R.:
Lasers in Urology, laser therapy.
Urology 23: 411-416 (1984)
69. STERN J., ZIMMERMANN I., FRANK F., KEIDITSCH E.:
Restitution der transmuralen Koagulationsnekrose nach
ND-YAG-Laserbestrahlung.
Verh.Ber.d.Dtsch.Ges.f.Lasermedizin, S. 129-135 (1982)
70. UICC.:
TNM-Atlas, Springer Verlag Heidelberg-New York-Tokio,
S. 172-179 (1985)

71. WATSON G.M., WICKHAM J.E., MILLS T., BOWN S., SWAIN P., SALMON P.:
Laserfragmentation of Renal Calculi.
Brit.J.Urol. 55: 613-616 (1983)
72. WHITMORE W.F.:
Management of bladder cancer.
Curr.Prob.Cancer 4: 1 (1979)
73. WOLBARSH T.M.L.:
Laser in medicine and biology.
Volume 1 and 2, Academic Press New York-London
(1971, 1974)
74. WOOD Th.:
Letnal effects of high and low temperatures on
unicellular organism.
In: Advances in biological medical physics.
Vol.4. Academic Press New York (1956)
75. ZIMMERMANN I., STERN J., FRANK F., KEIDITSCH E.:
Unterbrechung des Lymphabflusses nach ND-YAG-
Laserbestrahlung.
Verh.Ber.d.Dtsch.Ges.f.Lasermedizin e.V., S. 139-145 (1982)

Herrn Prof.Dr.E. Schmiedt möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt, stellvertretend für alle ungenannten Operateure, Herrn Priv.Doiz.Dr.D. Jocham und Herrn Prof.Dr.G. Staehler, die mir durch ihre Arbeit diese Studie erst ermöglichten.

Nicht zuletzt möchte ich Herrn Prof.Dr.G. Staehler für die stets hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sowie für die mit der Korrektur verbundene Mühe danken.

L E B E N S L A U F

- 26.8.1954 Geburt in Dachau als Tochter des Assessors Dr.jur.Fritz Schenk und seiner Frau Hertha Schenk, geb. Edinger
- 1960 - 1964 Besuch der Volksschule in München-Schwabing
- 1964 - 1973 Besuch des humanistischen Gymnasiums der Armen Schulschwestern in München
- 1973 - 1974 Studienaufenthalt in London (Cambridge Proficiency)
- 1974 - 1975 Ausbildung zur Krankenpflegehelferin (KPH) an der Krankenanstalt des III.Ordens München
- 1975 - 1977 Studium der Anglistik an der LMU-München
- 1977 - 1980 Vorklinisches Studium an der Universität Regensburg
- 1980 - 1984 Klinisches Studium an der Technischen Universität München
- 1981 Verehelichung mit Dr.med.Manfred Beer
- 1981, 1983, 1984 Geburt unserer Kinder Maximiliane, Stephanie und Sebastian

1984/1985 Universitätswechsel mit Beendigung des
praktischen Jahres an der Urologischen
Klinik der Maximilians-Universität

Mai 1985 Approbation

Seit August 1985 Tätigkeit als Assistenzärztin in einer
Allgemeinpraxis

